



REVISIÓN

Eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa



Julián Panés^a y Javier P. Gisbert^{b,*}

^a Servei de Gastroenterologia, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

Recibido el 14 de febrero de 2019; aceptado el 2 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Tofacitinib;
Eficacia;
Colitis ulcerosa;
Cinasas Janus

Resumen Tofacitinib es una molécula pequeña sintética, de administración oral, que actúa inhibiendo a las cinasas Janus implicadas en la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias, y constituye una nueva opción terapéutica para la colitis ulcerosa. La eficacia y la seguridad de tofacitinib en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave han quedado demostradas en ensayos clínicos y este fármaco ha sido recientemente aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de dicha enfermedad. En el presente artículo se revisan las características más destacadas de tofacitinib, sus principales diferencias con los tratamientos biológicos, los estudios que demuestran su eficacia en pacientes con colitis ulcerosa y su optimización en diferentes situaciones clínicas.

© 2019 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Tofacitinib;
Efficacy;
Ulcerative colitis;
Janus kinases

Efficacy of tofacitinib treatment in ulcerative colitis

Abstract Tofacitinib is an oral synthetic small-molecule inhibitor of Janus kinases, which are involved in the pathogenesis of various inflammatory diseases, representing a new therapeutic option for ulcerative colitis. The efficacy and safety of tofacitinib have been demonstrated in clinical trials in patients with moderate to severe ulcerative colitis, and it has recently been approved by the European Medicines Agency to treat this disease. This article reviews the most relevant characteristics of tofacitinib, its main differences from biological agents, the studies which demonstrate its efficacy in patients with ulcerative colitis, and its optimal use in different clinical situations.

© 2019 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.p.gisbert@gmail.com (J.P. Gisbert).

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica e idiopática que afecta a la mucosa del colon y que cursa con alternancia de fases de actividad y remisión. Su patogénesis es multifactorial, e incluye factores como predisposición genética, defectos en la barrera mucosa, trastornos en la regulación de respuestas inmunitarias, la microbiota intestinal y factores ambientales¹. Su incidencia está en aumento y tiene mayor prevalencia en países desarrollados^{2,3}.

El objetivo del tratamiento a corto plazo de la CU activa es controlar los síntomas y signos de la enfermedad (tratamiento de inducción). Una vez que esto se ha logrado, el objetivo del tratamiento a largo plazo es impedir que se produzcan nuevos brotes de la enfermedad (tratamiento de mantenimiento). El propósito común en ambas fases de tratamiento es actuar sobre el proceso de la enfermedad, reduciendo la inflamación de la mucosa del colon¹. Las terapias para el tratamiento de la CU (aminosalicilatos, corticoides, azatioprina/mercaptopurina, ciclosporina y medicamentos biológicos) no son efectivas en todos los pacientes, por lo que persisten necesidades médicas no cubiertas en el tratamiento de inducción y mantenimiento⁴. En la actualidad, los aminosalicilatos son la primera línea de tratamiento para la inducción y mantenimiento de la remisión en la CU de leve a moderada; los corticosteroides están indicados cuando los pacientes no responden a los aminosalicilatos y en pacientes con actividad moderada y grave; y los inmunosupresores y los medicamentos biológicos se emplean en la CU de moderada a grave que no responde al tratamiento con corticoides o que es corticodependiente. Con esta disponibilidad de tratamientos farmacológicos, la necesidad de tratamiento quirúrgico se ha reducido en las últimas décadas, aunque la tasa de colectomía continúa siendo relativamente elevada (3-17% a los 10 años del diagnóstico)^{5,6}.

La incorporación de los medicamentos biológicos (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab) en la práctica clínica ha supuesto en los últimos años una mejora en el tratamiento de la CU de moderada a grave^{7,8}. Estos fármacos son anticuerpos monoclonales que actúan sobre citocinas o integrinas, es decir, sobre moléculas extracelulares o de la membrana celular. Recientemente, han aparecido nuevos principios activos para diversas enfermedades, clasificados como moléculas pequeñas (*small-molecules*). Algunas —filgotinib, upadacitinib, peficitinib, TD1473, Pf-06651600, Pf-06700841, ozanimod, etrasimod— se encuentran en distintas fases de desarrollo para la indicación de enfermedad de Crohn y/o CU⁹. Son moléculas de pequeño tamaño que actúan sobre la transducción de señales en el interior de la célula o modulan el tráfico de células inmunes. Entre estos fármacos está tofacitinib, un inhibidor de las cinasas Janus o JAK (de *Janus kinases*, en inglés)¹⁰. Fue aprobado en 2012 por la *Food and Drug Administration* y en 2017 por la *European Medicines Agency* y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave¹¹. En 2018, tofacitinib (Xeljanz®) en combinación con metotrexato ha obtenido la autorización de la *European Medicines Agency* para el tratamiento de la artritis psoriásica activa

en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad y para el tratamiento de la CU en pacientes adultos con enfermedad activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, o una pérdida de respuesta, o que presentan intolerancia al tratamiento convencional o a un medicamento biológico¹¹. El objetivo de este artículo es revisar el conocimiento actual sobre la eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la CU, así como sus principales diferencias con los tratamientos biológicos y las estrategias de optimización en diferentes situaciones clínicas.

Generalidades sobre tofacitinib

En la patogenia de la EII y otras enfermedades inflamatorias están implicadas diversas citocinas que actúan activando las JAK. Las JAK son una familia de enzimas intracelulares de tipo tirosina-cinasas que fosforilan residuos hidroxilo de tirosina en sus proteínas diana, modificando su actividad. Incluyen las enzimas JAK1, JAK2, JAK3 y tirosin cinasa 2 (TYK2). Las cinasas JAK1, JAK2 y TYK2 son ubicuas, mientras que JAK3 se encuentra predominantemente en células hematopoyéticas. Las JAK son activadas por muchas citocinas, como las interleucinas y los interferones, y por hormonas como la eritropoyetina, la trombopoyetina y la hormona de crecimiento¹⁰. La unión de una citocina a su receptor induce la activación de las JAK asociadas a dicho receptor, y esto produce finalmente la fosforilación de los transductores de señales llamados *signal transducers and activators of transcription* (STAT), es decir, la activación de STAT. Los dímeros de STAT fosforilados son traslocados al núcleo, donde participan en la regulación de la expresión de cientos de proteínas que participan en la respuesta inmunológica y contribuyen a la inflamación¹⁰.

Tofacitinib es un fármaco sintético de pequeño tamaño que inhibe sobre todo las JAK3 y JAK1 y, en menor medida, las JAK2 y TYK2¹². Se une de forma selectiva y reversible al sitio de unión del ATP (adenosina trifosfato) en la cinasa. Esta acción bloquea la transducción de señales de los receptores de varias interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15 e IL-21) e interferones de tipo I y II, modulando la respuesta inflamatoria e inmunitaria^{12,13}. Por lo tanto, su mecanismo de acción en la CU consiste en la inhibición de varias citocinas que están relacionadas con la patogenia de la enfermedad^{14,15} (fig. 1).

Diferencias entre tofacitinib y los medicamentos biológicos

Los avances en el conocimiento de la cascada de la inflamación, así como el papel de las citocinas y las moléculas de adhesión en la patogénesis de la EII, han conducido al desarrollo de fármacos biológicos que son efectivos en la CU. Actualmente están aprobados tres antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF: infliximab, adalimumab y golimumab) y uno dirigido a la integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab). Estos agentes biológicos son anticuerpos monoclonales y para su producción se necesitan células vivas, no se

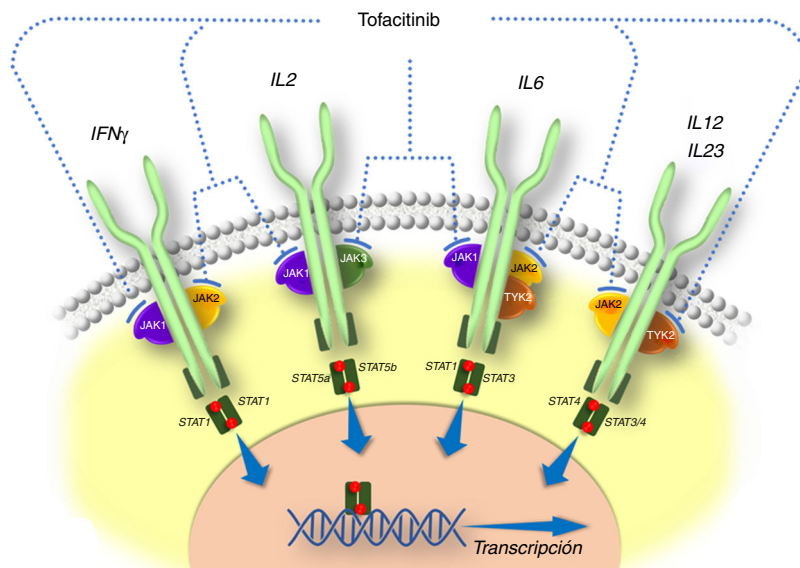


Figura 1 Mecanismo de acción de tofacitinib. Tofacitinib se une a las proteínas JAK e impide la fosforilación y la posterior translocación de STAT al interior del núcleo.

Tabla 1 Características diferenciales de los fármacos biológicos y las moléculas pequeñas

	Fármacos biológicos	Moléculas pequeñas
Composición	Proteína	Sintética
Estructura	Secuencia conocida, estructura tridimensional variable y glicosilación	Estructura bien definida
Peso molecular	> 1 kDa	< 700 Da
Estabilidad	Sensible a proteasa y calor	Estable (habitualmente)
Administración	Parenteral	Oral
Vida media in vivo	Larga (habitualmente)	Corta (habitualmente)
Diana	Extracelular	Intracelular
Mecanismo de acción	Bloqueo o disminución de niveles (habitualmente)	Inhibición enzimática (habitualmente)
Especificidad	Alta	Baja/variable
Coste de fabricación	Alta	Baja/variable
Degradación	Catabolismo	Metabolismo

Fuente: Danese et al.⁴.

sintetizan por procedimientos químicos. Además, como son proteínas, pueden inducir inmunogenicidad. Las diferencias más relevantes entre los fármacos biológicos y las denominadas moléculas pequeñas se resumen en la [tabla 1](#).

Aunque la eficacia de los fármacos anti-TNF es incuestionable, hasta un 30% de los pacientes no responden inicialmente al tratamiento (fallo primario)¹⁶ y hasta en el 50% puede haber pérdida de respuesta con el tiempo (fallo secundario)¹⁷. Además, las concentraciones séricas de anti-TNF antes de una nueva administración parecen determinar, al menos en parte, los resultados clínicos en la CU, habiéndose demostrado que cuando las concentraciones séricas de infliximab son bajas o indetectables existe un riesgo aumentado de colectomía¹⁸. Por ello, se ha sugerido que la monitorización de las concentraciones plasmáticas del agente biológico y de los anticuerpos antifármaco podría

ser útil para la optimización de las dosis¹⁹⁻²¹. En contraposición, en los estudios llevados a cabo con tofacitinib en pacientes con CU no se ha observado una pérdida de eficacia debida a un descenso de la concentración plasmática media de tofacitinib²². Tofacitinib actúa rápidamente y los datos farmacocinéticos no sugieren que haya una reducción de las concentraciones séricas al prolongar la duración del tratamiento^{22,23}, observándose su eficacia clínica de 2 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento^{22,24}. Por otra parte, con los tratamientos biológicos, el efecto terapéutico se relaciona con los niveles alcanzados, existiendo una gran variabilidad interindividual en la farmacocinética, por lo que se ha sugerido la conveniencia de monitorizar dichos niveles para optimizar el tratamiento²⁴.

Finalmente, vedolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$,

Tabla 2 Principales diferencias entre los fármacos biológicos y los inhibidores de cinasas Janus (JAK) que han demostrado eficacia en el tratamiento de la colitis ulcerosa

		Tipo de medicamento	Forma de producción	Diana	Vía de administración	Posible inmunogenicidad
Inhibidores de TNF	Infliximab	Biológico	En células de hibridoma murino	TNF α soluble y TNF α transmembrana	Perfusión intravenosa	Sí
	Adalimumab	Biológico	En células de ovario de hámster chino	TNF α soluble y TNF α transmembrana	Subcutánea	Sí
	Golimumab	Biológico	En células de hibridoma murino	TNF α soluble y TNF α transmembrana	Subcutánea	Sí
Inhibidor de integrina	Vedolizumab	Biológico	En células de ovario de hámster chino	Moléculas de membrana (integrina $\alpha_4\beta_7$)	Perfusión intravenosa	Sí (baja)
Inhibidor de JAK	Tofacitinib	Fármaco sintético	Química	JAK (sobre todo JAK 3 y JAK 1)	Oral	No

presenta los mismos principios de farmacocinética que los anti-TNF²⁵. También se han detectado anticuerpos frente a este fármaco, aunque en menor frecuencia que en el caso de los anti-TNF²¹.

En la [tabla 2](#) se resumen las principales diferencias entre los fármacos biológicos y los inhibidores de JAK que han demostrado eficacia en el tratamiento de la CU, en relación con su forma de producción, diana terapéutica, vía de administración y potencial inmunogenicidad.

El desarrollo de los inhibidores de JAK, como tofacitinib, supone un nuevo abordaje en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Tienen una acción farmacológica rápida en formulación oral, lo que los hace especialmente atractivos. Por otra parte, los inhibidores de la vía de señalización JAK/STAT son capaces de bloquear múltiples citocinas al mismo tiempo. Sin embargo, tanto los biológicos anti-TNF como los antiintegrina están dirigidos a inhibir un único componente de la respuesta inflamatoria. La inhibición de una única citocina puede no ser suficiente para resolver completamente la respuesta inflamatoria intestinal, ya que está regulada por múltiples citocinas. Por otro lado, la inhibición simultánea de varias vías proinflamatorias permitiría, al menos teóricamente, abolir de forma más amplia la respuesta inflamatoria intestinal, si bien la inhibición de los distintos componentes de la cascada inflamatoria no suele ser completa⁹.

Desarrollo clínico de tofacitinib en la colitis ulcerosa

La eficacia de tofacitinib ha sido evaluada en un ensayo clínico de fase 2 y en tres de fase 3, en pacientes con CU

de moderada a grave ([fig. 2](#)). Se revisan a continuación los aspectos más destacados de dichos estudios.

Inicialmente se llevó a cabo un ensayo clínico de fase 2. Se trata de un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con varias dosis de tofacitinib²⁶. Se incluyeron 194 pacientes, que fueron aleatorizados (2:2:2:3:3) a recibir 0,5, 3, 10 o 15 mg de tofacitinib o placebo, dos veces al día, durante 8 semanas. El criterio de valoración principal fue la respuesta clínica en la semana 8 evaluada mediante el índice de Mayo, que incluye el número de deposiciones, la presencia de sangre en heces, la valoración global del estado del paciente por parte del médico y las lesiones endoscópicas. Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron, entre otros, la remisión clínica, la respuesta endoscópica y la remisión endoscópica a las 8 semanas. Además, se midió la calidad de vida relacionada con la salud con el cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* [IBDQ]).

Posteriormente se realizaron los estudios de inducción OCTAVE (Induction 1 y 2), dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de idéntico diseño²². Se incluyeron 598 y 541 pacientes, respectivamente, con CU activa de moderada a grave a pesar del tratamiento previo convencional o con anti-TNF. Los pacientes recibieron tratamiento de inducción con 10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo durante 8 semanas. El criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 8.

En el estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain)²² se incluyeron 593 pacientes que habían tenido respuesta clínica al tratamiento de inducción y que fueron aleatorizados a recibir terapia de mantenimiento con tofacitinib

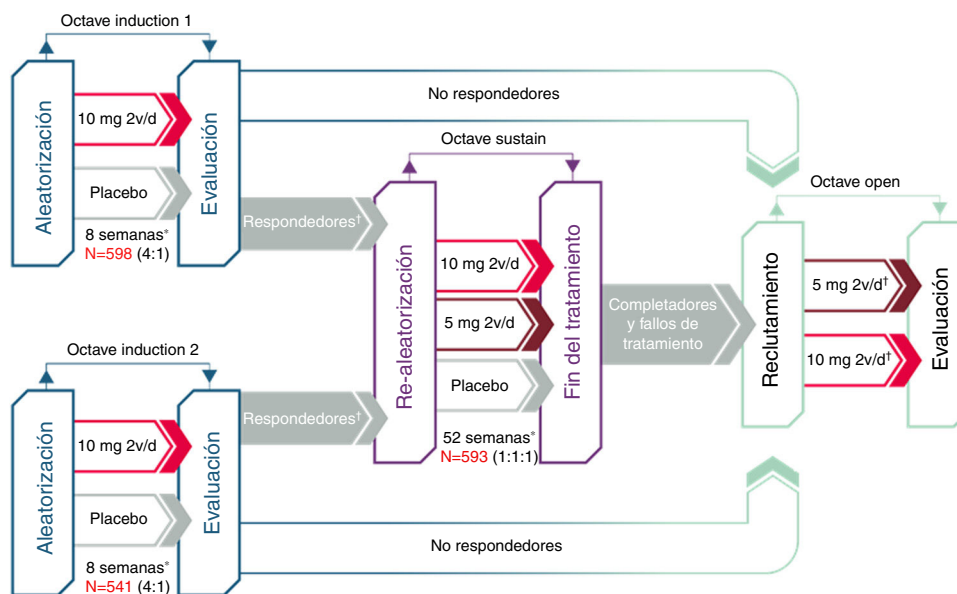


Figura 2 Desarrollo clínico de tofacitinib en colitis ulcerosa.

*Evaluación final de la eficacia completa en la semana 8/52. Tratamiento continuo hasta la semana 9/53.

†«Respondedores» se refiere a los pacientes que alcanzaron respuesta clínica durante el estudio OCTAVE Induction 1 o 2.

‡Los pacientes en remisión a la semana 52 de OCTAVE Sustain fueron asignados a tofacitinib 5 mg/12 h; los pacientes que completaron 8 semanas de tratamiento en OCTAVE Induction 1 o 2 y fueron clasificados como no respondedores, y los pacientes que completaron OCTAVE Sustain pero no cumplieron los requisitos de remisión o quienes abandonaron tempranamente el estudio por fallo del tratamiento fueron asignados a tofacitinib 10 mg/12 h.

(5 mg o 10 mg dos veces al día) o placebo durante 52 semanas. El criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 52.

Finalmente, está en curso un estudio de extensión abierto (OCTAVE Open). Se trata de un estudio de extensión de fase 3, multicéntrico, abierto y no controlado. El objetivo principal es evaluar la seguridad de tofacitinib a largo plazo, en dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día, en pacientes con CU activa de moderada a grave que habían completado los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1 y 2) sin alcanzar la respuesta clínica o que habían completado o interrumpido el tratamiento en el estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain). Los objetivos secundarios son evaluar la eficacia y la calidad de vida a largo plazo²⁷.

En los estudios OCTAVE Induction y Sustain, la remisión clínica se definió como una puntuación total del índice de Mayo ≤ 2 , sin ningún subíndice con una puntuación > 1 y una puntuación en el subíndice de sangrado rectal de 0; es de destacar que esta definición de remisión es más estricta que la empleada en estudios previos con fármacos biológicos²².

Durante los estudios de inducción se permitió el uso concomitante de aminosalicilatos orales y corticoides orales. Sin embargo, no se permitió el uso de anti-TNF, azatioprina/mercaptopurina o metotrexato. Por otra parte, en el ensayo de mantenimiento se permitió el uso concomitante de corticoides orales, aunque se requirió la reducción gradual de la dosis hasta su suspensión.

Eficacia clínica de tofacitinib en la colitis ulcerosa

En primer lugar, al analizar la eficacia clínica de tofacitinib es importante tener en cuenta que los pacientes incluidos

en los ensayos clínicos de inducción (OCTAVE Induction 1 y 2) sufrían una CU relativamente grave: la media de duración de la enfermedad fue de 8,1 años, el 51% de los pacientes tenían colitis extensa o pancolitis, la puntuación media del índice de Mayo fue de 9,0, el 52% de los casos había fracasado previamente al tratamiento anti-TNF y el 46% recibía corticoides al inicio del estudio con tofacitinib²⁸.

Los ensayos clínicos de fase 3 confirmaron la superioridad de tofacitinib sobre placebo en el tratamiento de inducción y en el de mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con CU de moderada a grave, como se resume en la [tabla 3](#).

Eficacia de tofacitinib en la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa

En el estudio de inducción 1 (OCTAVE Induction 1) se evidenció la remisión clínica a las 8 semanas en el 18,5% de los pacientes tratados con tofacitinib frente al 8,2% en el grupo placebo ($p=0,007$). En el estudio de inducción 2 (OCTAVE Induction 2) la remisión a las 8 semanas se demostró en el 16,6% de los pacientes con tofacitinib frente al 3,6% en el grupo placebo ($p < 0,001$)²².

En un análisis *post-hoc* de los estudios de inducción 1 y 2, tofacitinib mostró un inicio de acción rápido, con una mejora significativa de los síntomas de la CU a los 3 días de su administración²³. También se observó una mejora en la puntuación del índice de Mayo parcial (sin el componente de endoscopia) ($p < 0,001$) y en la valoración global del paciente por parte del médico (*Physician Global Assessment*) ($p < 0,01$) a las dos semanas del inicio del tratamiento (primera evaluación del estudio), con un descenso máximo de la PCR hacia la cuarta semana de tratamiento (primer momento evaluado tras el inicio del tratamiento)²². Este

Tabla 3 Resultados de eficacia en los ensayos clínicos con tofacitinib en pacientes con colitis ulcerosa

Estudio clínico	Pacientes (n)	Tratamiento	Resultados de eficacia (tofacitinib vs. placebo)
Estudio de inducción 1 (OCTAVE Induction 1) ²²	476	10 mg de tofacitinib, dos veces al día	Respuesta clínica (semana 8): 59,9% vs. 32,8%; p < 0,001
	122	Placebo	Remisión clínica (semana 8): 18,5% vs. 8,2%; p = 0,007 Mejoría endoscópica (semana 8): 31,3% vs. 15,6%; p < 0,001
Estudio de inducción 2 (OCTAVE Induction 2) ²²	429	10 mg de tofacitinib, dos veces al día	Respuesta clínica (semana 8): 55,0% vs. 28,6%; p < 0,001
	112	Placebo	Remisión clínica (semana 8): 16,6% vs. 3,6%; p < 0,001 Mejoría endoscópica (semana 8): 28,4% vs. 11,6%; p < 0,001
Estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain) ²²	198	5 mg de tofacitinib, dos veces al día	Remisión clínica (semana 52): 34,3%; p < 0,001 Mejoría endoscópica (semana 52): 37,4%; p < 0,001
	197	10 mg de tofacitinib, dos veces al día	Remisión clínica (semana 52): 40,6%; p < 0,001 Mejoría endoscópica (semana 52): 45,7%; p < 0,001
	198	Placebo	Remisión clínica (semana 52): 11,1% Mejoría endoscópica (semana 52): 13,1%

Remisión clínica: puntuación total de Mayo ≤ 2 , sin ninguna subpuntuación > 1 y subpuntuación de sangrado rectal de 0. Mejoría endoscópica: puntuación subescala endoscopia de Mayo 0 o 1. Respuesta clínica: reducción desde el valor basal en la puntuación Mayo ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$ acompañada por una reducción de la subpuntuación de sangrado rectal de al menos 1 punto o una puntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1.

efecto beneficioso se observó tanto en pacientes que no habían recibido previamente tratamiento anti-TNF como en aquellos en los que este tratamiento había fracasado²³. Por ello, y a diferencia de lo que ocurre con otros fármacos de acción más lenta (como vedolizumab), no se ha planteado la introducción de tratamiento concomitante con esteroides en aquellos pacientes que no los reciban al inicio del tratamiento.

Eficacia de tofacitinib en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa

En el estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain) se demostró la remisión clínica a las 52 semanas en el 34,3% de los pacientes tratados con 5 mg de tofacitinib dos veces al día y en el 40,6% de los que recibieron 10 mg de tofacitinib dos veces al día, frente al 11,1% del grupo placebo (p < 0,001, tanto para 5 mg como para 10 mg)²².

Uno de los criterios de valoración secundarios del estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain) fue la remisión sostenida a las 52 semanas sin tratamiento concomitante con corticoides. En los pacientes que estaban en remisión clínica al entrar en el estudio, la remisión se mantuvo sin usar corticoides en un mayor porcentaje de pacientes tratados con tofacitinib: en el 35,4% de los tratados con 5 mg dos veces al día de tofacitinib, en el 47,3%

de los tratados con 10 mg dos veces al día de tofacitinib y en el 5,1% de los pacientes que recibieron placebo (p < 0,001)²².

Además, el porcentaje de remisión sin corticoides entre los pacientes que recibían estos fármacos al inicio del estudio fue del 27,7% en los tratados con 5 mg de tofacitinib, 27,6% en los tratados con 10 mg de tofacitinib y 10,9% en los que recibieron placebo (p < 0,05)¹¹.

El mantenimiento a largo plazo se evaluó en el mes 12 del estudio OCTAVE Open. El 73,8% de los pacientes que alcanzaron la remisión al final del estudio OCTAVE Sustain (a las 52 semanas) tomando tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día siguieron en remisión mientras recibían tofacitinib 5 mg dos veces al día²⁹.

Eficacia de tofacitinib sobre las lesiones endoscópicas

La «mejoría endoscópica» fue un criterio de valoración secundario en los estudios de inducción (OCTAVE Induction 1 y 2). Se definió como una puntuación de 0 o 1 en el subíndice endoscópico de Mayo. En la [tabla 3](#) se resumen los resultados más relevantes de la eficacia de tofacitinib en cuanto a las lesiones endoscópicas. Es de destacar que se confirmó la mejoría de las lesiones de la mucosa en el 46% de los pacientes al año de tratamiento²², una cifra considerablemente alta en comparación con otros fármacos como los biológicos.

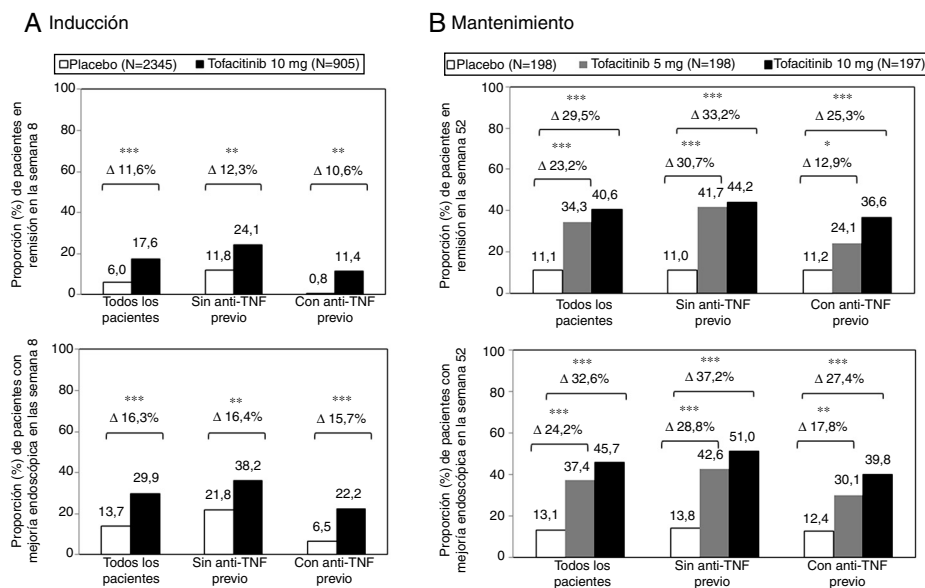


Figura 3 Proporción de pacientes con y sin tratamiento anti-TNF previo que alcanzaron la remisión clínica y la mejoría endoscópica en la semana 8 de los estudios OCTAVE Induction 1 y 2 combinados A) y mantuvieron la remisión clínica y la mejoría endoscópica en la semana 52 del estudio de mantenimiento OCTAVE Sustain B).

Remisión clínica: puntuación total de Mayo ≤ 2 , sin ninguna subpuntuación > 1 y subpuntuación de sangrado rectal de 0. Mejoría endoscópica: puntuación subescala endoscopia de Mayo 0 o 1. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$ vs. placebo.

Eficacia de tofacitinib en función del tratamiento previo

La eficacia de tofacitinib también se analizó en subpoblaciones preestablecidas de pacientes: con o sin tratamiento previo con anti-TNF y tratados o no con corticoides al inicio del estudio²². En los estudios clínicos de inducción con tofacitinib, el 52% de los pacientes habían fracasado previamente a un anti-TNF; de ellos, el 56% había tenido fallo primario, el 39% fallo secundario y el 33% había fracasado a dos o más anti-TNF³⁰.

El beneficio terapéutico de tofacitinib en la inducción de la remisión en comparación con placebo fue similar en los pacientes con y sin fracaso al tratamiento previo con anti-TNF (fig. 3A). En ambos subgrupos de pacientes, una mayor proporción de pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día alcanzó la remisión clínica y la mejoría endoscópica en la semana 8, en comparación con el grupo placebo¹¹.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los efectos del tratamiento con tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día fueron evidentes en pacientes con y sin fracaso previo a anti-TNF. La diferencia del tratamiento respecto al placebo fue similar entre tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día en el subgrupo de pacientes sin fracaso previo del inhibidor de TNF. Sí hubo diferencias numéricas entre tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día en los pacientes que habían tenido fracaso terapéutico con anti-TNF antes del tratamiento con tofacitinib (fig. 3B). Por ello, en algunos pacientes, como en aquellos que hubieran fracasado previamente a un anti-TNF, se podría considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día como tratamiento de mantenimiento^{11,30}.

Efecto de tofacitinib en la calidad de vida

En los estudios clínicos de tofacitinib en pacientes con CU se han observado mejores resultados en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS, valorada mediante el cuestionario IBDQ) en aquellos tratados con el fármaco que en los que recibieron placebo³¹⁻³³.

En el estudio clínico de fase 2, los pacientes mostraron preferencia por el fármaco del estudio en comparación con otras opciones de tratamiento. Además, el tratamiento con tofacitinib se asoció con una mejora de la CVRS estadísticamente significativa y dependiente de la dosis. En los pacientes en los que se logró la remisión endoscópica se obtuvo una mayor puntuación en el cuestionario IBDQ³¹. En un análisis multivariante, que evaluaba los factores asociados que más contribuían a la satisfacción con el tratamiento, la «función intestinal» (síntomas intestinales y frecuencia de las deposiciones) fue el más importante para la satisfacción del paciente tratado con tofacitinib³².

En los estudios de inducción, el tratamiento con 10 mg de tofacitinib dos veces al día mejoró significativamente la CVRS a las cuatro semanas. En los pacientes que mostraron respuesta clínica en la fase de inducción, la mejora conseguida en la CVRS (con respecto a placebo) durante esa fase se mantuvo de manera significativa durante las 52 semanas del tratamiento de mantenimiento, en las pautas de 5 mg y 10 mg de tofacitinib dos veces al día³³.

Finalmente, en una revisión sistemática y metaanálisis también se observó que tofacitinib es efectivo en la inducción de la remisión a corto plazo, mejorando la calidad de vida de los pacientes³⁴.

Estrategias de optimización del tratamiento con tofacitinib

Extensión del periodo de inducción durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total)

Los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en los ensayos de inducción a las 8 semanas, recibieron tratamiento con 10 mg de tofacitinib, dos veces al día, durante 8 semanas adicionales. Se observó que, de estos pacientes, un 53% adicional alcanzó la respuesta clínica y un 14% alcanzó la remisión al término de este periodo²².

Por ello, en aquellos pacientes en los que no se consiga una respuesta adecuada después de 8 semanas con 10 mg de tofacitinib dos veces al día, y su estado clínico lo permita, se podría prolongar el tratamiento de inducción durante 8 semanas más, es decir, 16 semanas en total. Si después de 16 semanas de tratamiento con tofacitinib no hay indicios de beneficio terapéutico, se debe interrumpir el tratamiento¹¹.

Aumento de la dosis de tofacitinib

En otro subanálisis del estudio de extensión abierto (OCTAVE Open) se incluyeron los datos de aquellos pacientes que, tras alcanzar la respuesta clínica a las 8 semanas con 10 mg de tofacitinib dos veces al día, recibieron 5 mg dos veces al día en el estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain) y perdieron la respuesta clínica alcanzada. En estos pacientes se aumentó la dosis a 10 mg dos veces al día (n=58) y recuperaron la respuesta y la remisión clínica en el 59% y 34% de los casos, respectivamente, a las 8 semanas del incremento de dosis, alcanzando unos porcentajes del 69% y 52%, respectivamente, a los 12 meses³⁵. Por tanto, los pacientes en tratamiento de mantenimiento con 5 mg de tofacitinib, dos veces al día, y con pérdida de respuesta, se pueden beneficiar del aumento de la dosis a 10 mg dos veces al día³⁵.

Retratamiento con tofacitinib

Por último, los pacientes que presentaron una pérdida de respuesta tras interrumpir el tratamiento activo o al recibir placebo durante el estudio de mantenimiento (OCTAVE Sustain), volvieron a reiniciar tofacitinib a dosis de 10 mg dos veces al día. Se observó respuesta clínica en el 75% de los pacientes, mejoría endoscópica en el 55%, y el 40% alcanzó la remisión clínica a las 8 semanas de retratamiento³⁶. Por tanto, si ocurre una pérdida de respuesta tras la suspensión del tratamiento con tofacitinib, se puede considerar una nueva inducción con este fármaco con la dosis de 10 mg dos veces al día¹¹.

Eficacia de tofacitinib y de los fármacos biológicos en metaanálisis

La eficacia y la seguridad de tofacitinib y de los medicamentos biológicos en el tratamiento de la CU han sido compendiadas en diversos metaanálisis tradicionales y metaanálisis en red^{34,37}. No se han llevado a cabo comparaciones directas entre tofacitinib y fármacos biológicos. Los análisis indirectos no han demostrado diferencias

significativas entre las dos modalidades de tratamiento, aunque un reciente metaanálisis en red ha indicado que tofacitinib puede ser el fármaco más efectivo en el mantenimiento de la remisión y la mejoría endoscópica³⁸. En otro metaanálisis se ha concluido que tofacitinib es superior a los biológicos en pacientes con fracaso previo al tratamiento con anti-TNF³⁹.

Ventajas de tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa

El objetivo del tratamiento de la CU es lograr la remisión, ya que la persistencia de actividad clínica, aunque sea leve, reduce la calidad de vida⁴⁰. Las tasas de remisión alcanzadas con los medicamentos biológicos actuales (anti-TNF y vedolizumab) o con los nuevos fármacos en sus últimas fases de desarrollo, se encuentran entre el 20% y el 35%, con tasas de respuesta de alrededor del 60-70%. Es decir, que ninguno de estos tratamientos consigue la remisión clínica de la mayoría de los pacientes⁴⁰. Se necesitan, por tanto, nuevas estrategias de tratamiento con diferentes mecanismos de acción⁴¹.

Una ventaja evidente de las moléculas pequeñas frente a los medicamentos biológicos es su administración por vía oral (frente a la parenteral, ya sea intravenosa o subcutánea). En particular, y en comparación con los fármacos intravenosos, el uso de tofacitinib permitiría reducir los costes asociados a la administración por dicha vía (programación de visitas para la infusión, personal especializado, consumibles, condiciones especiales de almacenamiento, etc.)⁴².

A diferencia de los medicamentos biológicos, en los que puede ser necesario optimizar la dosis basándose en las concentraciones plasmáticas del principio activo, con tofacitinib esto no es necesario, al disponer este de una farmacocinética lineal en la cual la relación entre la dosis administrada y las concentraciones séricas obtenidas es lineal, y por tanto predecible^{40,43}. Además, la vida media de las moléculas pequeñas es considerablemente más corta, lo que resulta en un aclaramiento rápido de fármaco en situaciones que lo pudieran requerir, como una infección grave o un embarazo⁴⁴.

Una ventaja relevante de tofacitinib es que no produce inmunogenicidad, a diferencia de lo que ocurre con los fármacos biológicos, y muy especialmente los fármacos anti-TNF. Por ello, es previsible que la pérdida de respuesta como consecuencia del desarrollo de inmunogenicidad sea nula^{45,46}.

Por último, los costes de producción de tofacitinib son inferiores a los de los medicamentos biológicos. Estos últimos se producen por ingeniería genética, con posibles cambios en el proceso de producción que pueden implicar cambios en la eficacia y la inmunogenicidad. Por el contrario, las moléculas pequeñas son de síntesis química⁴², lo que implica que no existe variabilidad en su composición.

La consideración de los aspectos de seguridad de tofacitinib no forma parte de los objetivos de la presente revisión. A modo de síntesis, el perfil de seguridad de tofacitinib es similar al de los inmunosupresores y biológicos utilizados para el tratamiento de la CU, a excepción de la incidencia de herpes zóster, con una incidencia ligeramente superior^{22,47}.

No obstante, muchos de los casos fueron clasificados como leves o moderados, afectando a un único dermatoma, y se resolvieron en la mayoría de las ocasiones sin retirar la medicación^{22,47}.

Conclusión

La eficacia de tofacitinib ha sido demostrada en pacientes con CU de moderada a grave, tanto en el tratamiento de inducción como en el de mantenimiento. Su vía de administración es oral, se usa en monoterapia, tiene un efecto rápido sobre la enfermedad y no provoca inmunogenicidad. Por todo ello, tofacitinib constituye un atractivo tratamiento en los pacientes con CU que experimentan fracaso o intolerancia al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Conflicto de intereses

El Dr. Gisbert ha colaborado como orador, consultor y miembro asesor, o ha recibido fondos de investigación de: MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Roche, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma.

El Dr. Panés ha colaborado como orador, consultor y miembro asesor, o ha recibido fondos de investigación de: Pfizer, Abbvie, Arena, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Genentech, Gilead, GoodGut, GSK, Janssen, MSD, Nestlé, Novartis, Oppilan, Progenity, Roche, Shire, Sigmoid Pharma, Takeda, Theravance, TiGenix y Topivert.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Mónica Valderrama, Ana Cábiz y Susana Gómez de Pfizer la revisión de este manuscrito, y a la Dra. Ana Moreno Cerro y a Anabel Herrero, PhD, la asistencia prestada en la redacción en nombre de Springer Healthcare y financiada por Pfizer España.

Bibliografía

- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:70–1756.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11:70–649.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46–54, e42.
- Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310:62–G155.
- Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Loftus EV Jr. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of the Study of Inflammatory Bowel Disease. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2001–10.
- Olivera P, Spinelli A, Gower-Rousseau C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Surgical rates in the era of biological therapy: up, down or unchanged? *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:53–246.
- Fiorino G, Bonovas S, Cicerone C, Allocca M, Furfaro F, Correale C, et al. The safety of biological pharmacotherapy for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:43–37.
- Chaparro M, Gisbert JP. Maintenance therapy options for ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:49–1339.
- D'Amico F, Fiorino G, Furfaro F, Allocca M, Danese S. Janus kinase inhibitors for the treatment of inflammatory bowel diseases: developments from phase I and phase II clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:9–595.
- Roskoski R Jr. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of inflammatory and neoplastic diseases. *Pharmacol Res*. 2016;111:784–803.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de tofacitinib (Xeljanz®), [consultada 18 Sep 2018]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT.1171178003.html>;
- Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:41.
- Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228:87–273.
- Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*. 2013;76:1–8.
- De Vries LCS, Wildenberg ME, de Jonge WJ, D'Haens GR. The future of janus kinase inhibitors in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11:93–885.
- Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:23–613.
- Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:7–760.
- Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59:49–54.
- Vande Castele N, Ferrante M, van Assche G, Ballet V, Compernelle G, van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:9–1320, e3.
- Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153:34–827.
- Berends SE, Strik AS, Lowenberg M, D'Haens GR, Mathot RAA. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of ulcerative colitis. *Clin Pharmacokinet*. 2018;10, 1007/s40262-018-0676-z.
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:36–1723.
- Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:139–47.

24. Vasudevan A, Gibson PR, van Langenberg DR. Time to clinical response and remission for therapeutics in inflammatory bowel diseases: What should the clinician expect, what should patients be told? *World J Gastroenterol.* 2017;23:402–6385.
25. Domenech E, Gisbert JP. Efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39:86–677.
26. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367:24–616.
27. ClinicalTrials.gov. Long-Term Study Of CP-690,550 In Subjects With Ulcerative Colitis (OCTAVE). [consultada 15 Ene 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01470612>.
28. Feagan BG, Dubinsky M, Lukas M, Quirk D, Nduaka CI, Maller ES, et al. Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: results of the octave open study for tofacitinib 8-week induction non-responders. *Gastroenterology.* 2018;154:S–S377.
29. Colombel JF, Reinisch W, Osterman MT, Thorpe AJ, Nduaka CI, Zhang H, et al. Maintenance of Remission with Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Subpopulation Analysis from an Open-Label, Long-Term Extension Study. 2018 [consultada 30 Oct 2018]. Disponible en: <https://e-materials.com/aibd2017/presentation/25247>.
30. Dubinsky MC, Peyrin-Biroulet L, Melmed GI, Hou JK, Woodworth DA, Friedman GS, et al. Efficacy of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment Status: Results From OCTAVE Induction and Maintenance Studies. <https://eventscribe.com/2017/wcogacg2017/ajaxcalls/PosterInfo.asp?efp=S11VTUxLQVozODMy&PosterID=114733&rnd=5.004501E-02>. 2017 [consultada 30 Oct 2018].
31. Panes J, Su C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:14.
32. Panes J, Su C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Healey P. Direct and indirect effects of tofacitinib on treatment satisfaction in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2016;10:5–1310.
33. Panes J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, et al. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in phase 3 randomised controlled induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis.* 2018;12:56–145.
34. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, et al. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2018;31:82–572.
35. Sands BE, Moss AC, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, et al. Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg bid for patients with ulcerative colitis following loss of response to tofacitinib 5 mg bid maintenance therapy: results from octave open. *Gastroenterology.* 2018;154:S–S385.
36. Panes J, Bressler B, Colombel JF, Lawendy N, Maller ES, Zhang H, et al. Efficacy and safety of tofacitinib retreatment for ulcerative colitis after treatment interruption: Results from the octave clinical trials. *Gastroenterology.* 2018;154:S–S178.
37. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:65–454.
38. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Garcia-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:19–411.
39. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:75–162.
40. Panes J, Alfaro I. New treatment strategies for ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:73–963.
41. Fernández-Clotet A, Castro-Poceiro J, Panés J. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:92–881.
42. Nielsen OH, Seidelin JB, Ainsworth M, Coskun M. Will novel oral formulations change the management of inflammatory bowel disease? *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25:18–709.
43. Danese S, D'Amico F, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning tofacitinib in the treatment algorithm of moderate to severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:12–2106.
44. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2017;66:199–209.
45. Chaparro M, Panes J, Garcia V, Manosa M, Esteve M, Merino O, et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:8–113.
46. Chaparro M, Panes J, Garcia V, Merino O, Nos P, Domenech E, et al. Long-term durability of response to adalimumab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:90–685.
47. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Mosciariello M, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.035>, en prensa.